

LA TEMPERATURA CINÉTICA MEDIA EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO Y ALMACENAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS

THE MEAN KINETIC TEMPERATURE IN STUDIES ON THE MEDICAMENTS STABILITY WITH TIME AND STORAGE CONDITIONS

Cecilia GALLARDO C.,^{1*} Jhon J. ROJAS C.¹ y Oscar A. FLÓREZ A.¹

RESUMEN

La temperatura cinética media (TCM) es un parámetro internacionalmente aceptado para definir las condiciones de temperatura en los estudios de estabilidad a largo plazo y las condiciones a las cuales se deben almacenar los medicamentos. En este artículo, se define la TCM y se discute su importancia, al igual que sus diferencias con la temperatura promedio. También, se hace una descripción de las diferentes metodologías utilizadas para el cálculo de la misma. Finalmente, se presenta la forma como este concepto se utilizó en la definición de las condiciones de temperatura de las Zonas Climáticas, que determinan los estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos. El presente trabajo recopila algunas revisiones bibliográficas de investigaciones y artículos relacionados con este tema durante un periodo de 39 años, comprendido entre 1964 y 2003.

Palabras clave: *Temperatura cinética media, estudios de estabilidad, zonas climáticas, tiempo de vida útil.*

ABSTRACT

The mean kinetic temperature (MKT) is an internationally accepted parameter to define both, the temperature conditions in long term stability studies, and the conditions under which drug products should be stored. In this paper, the MKT is defined and its importance is discussed, as well as its differences with the average temperature. In addition, different methodologies to calculate the MKT are described. Finally, it is presented the way by which this concept is used for defining the Climatic Zone temperature conditions. These Climatic zones determine the long term stability studies for drug products. This paper summarizes some bibliography reviews of researches and articles related to this topic. These were written during a period of 39 years that goes from 1964 to 2003.

Keywords: *Mean kinetic temperature, stability studies, climatic zones, shelf life.*

¹ Departamento de Farmacia. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín-Colombia.

* Autor a quién se debe dirigir la correspondencia: cgallardo@farmacia.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

Uno de los factores más influyentes en la inestabilidad de una sustancia es la temperatura.¹ Un mismo producto presenta diferentes tiempos de vida útil dependiendo de las condiciones ambientales del lugar donde se almacene^{2,3}. Por ejemplo, un producto manufacturado para ser distribuido en Alemania, su tiempo de vida útil difiere si se distribuye en Ecuador^{4,5}. Por lo tanto para emprender un estudio de estabilidad a condiciones naturales es esencial conocer las condiciones ambientales particulares de la región en donde se almacena y distribuye el producto.⁶

El establecimiento de la temperatura de almacenamiento para la realización de estudios isotérmicos debe ser exacto pues de esta dependerá el tiempo de vida útil de los productos farmacéuticos^{7,8}. Por ejemplo, se puede apreciar la modificación de los tiempos de vida útil (Véase figura 1), al variar la temperatura de 25 a 30°C, lo que produce un cambio de 1.9 y 1.4 años respectivamente. O sea, la modificación de cinco grados en la temperatura se traduce a una variación de 0.5 años en el tiempo de vida útil, lapso muy considerable para la vida útil de un producto. La determinación incorrecta de la temperatura puede llevar a que productos vencidos se acepten o que productos que cumplan con los parámetros de aceptabilidad se rechacen, con las consecuencias correspondientes en la salud pública y en el ámbito económico.⁹

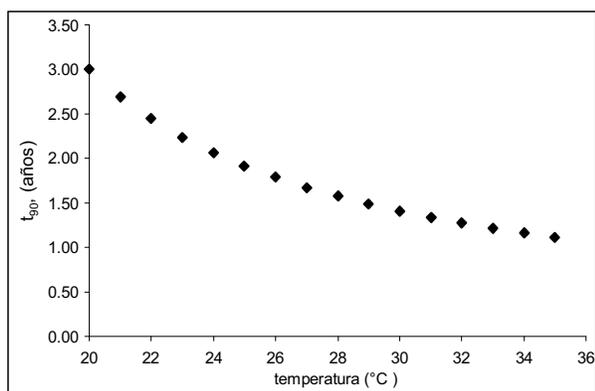


Figura 1. Variación del tiempo de vida útil con la temperatura de almacenamiento

Para definir la temperatura de almacenamiento se han desarrollado diferentes modelos matemáticos basados en factores cinéticos, que buscan

homogenizar los estudios de estabilidad a los cuales se debe someter un producto y que simulen el ambiente al que será expuesto. De esta forma, se pretende que durante el estudio el producto se someta a las mismas condiciones de temperatura que soportaría en las regiones climáticas naturales donde se almacene y comercialice^{10,11}. A continuación se exponen los fundamentos de estos modelos matemáticos.

DEFINICIÓN DE TEMPERATURA CINÉTICA MEDIA

El concepto básico para determinar las condiciones de temperatura de almacenamiento es la *Temperatura Virtual* (T_v) o *Temperatura Cinética Media* (TCM), definida como “La temperatura isotérmica que corresponde a los efectos cinéticos de una distribución que relaciona la temperatura y el tiempo.¹²” Por su parte, la USP26 la considera: “Una temperatura de almacenaje isotérmica que simula los efectos no isotérmicos de la variación de la temperatura de almacenamiento.” De igual forma, la ICH la define así: “La temperatura derivada, que si se mantiene en un período de tiempo definido, produce los mismos cambios térmicos en un principio activo o producto farmacéutico, que los que experimentaría al someterlo a un rango de temperaturas altas y bajas, por un período de tiempo equivalente.¹⁴

ECUACIONES PARA CALCULAR LA TCM

John D. Haynes, fue el primero en proponer un modelo para obtener este valor que lo llamó inicialmente T_v . Este modelo incluye dos aspectos: las condiciones climáticas y los factores cinéticos propios de reacciones de degradación. La T_v no es un valor obtenido a partir del promedio aritmético de las condiciones de temperatura, más bien, se trata de un promedio geométrico de las constantes de velocidad (k) de las reacciones de degradación en cada una de las temperaturas ambientales presentadas durante el tiempo de almacenamiento.¹⁵

En el modelo de Haynes, se calculan las 12 constantes de velocidad correspondientes a cada una de las temperaturas mensuales y posteriormente se promedian estos valores con una base

anual. El valor final obtenido corresponde a la constante de velocidad virtual (k_v).

$$k_v = \frac{(k_1 + k_2 + k_3 + \dots + k_{12})}{12} \quad (1)$$

Si se sustituye k_v y cada k individual en la ecuación de Arrhenius (2) se obtiene la ecuación (3), de donde se deduce la temperatura virtual, Ec. (4)^{16,17}:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (2)$$

Haynes tomó la energía de activación (E_a) como calor de activación (ΔH).

$$k_v = Ae^{-\Delta H/RT_v} = \frac{A(e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + e^{-\Delta H/RT_3} + \dots + e^{-\Delta H/RT_{12}})}{12} \quad (3)$$

$$T_v (^{\circ}K) = \frac{(\Delta H/R)}{\frac{-\ln(e^{x_1} + e^{x_2} + e^{x_3} + \dots + e^{x_{12}})}{12}} \quad (4)$$

Donde $x_n = -\Delta H/RT_n$

En un trabajo posterior, Jens T. Carstensen y otros¹⁸, proponen un modelo en el que se sustituyen las ecuaciones de orden de reacción cero y uno en la ecuación de Arrhenius, para obtener la concentración (C). Para la ecuación de orden cero se obtiene:

$$dC = -Ae^{\Delta E_a/RT} dt \quad (5)$$

Al integrar:

$$C_0 - C = \int Ae^{-\Delta E_a/RT} dt \quad (6)$$

La disminución de la concentración según la Ec. 5 también está dada por A y E_a . La relación entre E_a y R es aproximada a 10000 °K. Carstensen toma como valor de energía de activación, 20 kcal/mol que proviene de una revisión de 132 referencias publicadas entre los años 1950-1980, hechas por Kennon y Grimm.^{19,20} La temperatura absoluta corresponde a $\emptyset t$, donde \emptyset representa las variaciones climáticas que transcurren a través del año. Además, se define la TCM como la isoterma de temperatura que produce la misma disminución de $C_0 - C$, si estuviera almacenado en condiciones de temperatura variable, por lo que se puede plantear la Ec. 7:

$$C_0 - C = \int_0^{12} Ae^{-10000/\emptyset t} dt = 12 Ae^{-10000/TCM} \quad (7)$$

Integrando, cancelando y calculando el logaritmo natural a ambos lados y organizando la ecuación se obtiene finalmente:

$$TCM = \frac{10000}{(\ln 12 - \ln(\Sigma e^{-(10000/T_i)}))} \quad (8)$$

Donde T_i puede representar la temperatura promedio mensual o el valor de temperatura máxima y mínima de cada mes.

Motome Terao y otros²¹ desarrollaron otro modelo, tomando los datos meteorológicos correspondientes a un año y utilizándolos como una distribución anual de temperatura. Usando la ecuación de cinética de orden uno deducen la TCM considerando que la mayoría de los medicamentos presentan una cinética de este tipo.

Estos autores también parten del concepto que para obtener la TCM se debe combinar la ecuación cinética de primer orden con la ecuación de Arrhenius. Lo novedoso de éste modelo es que considera el tiempo como una variable continua y la incluyen en la ecuación propuesta:

$$X_p = \frac{\log \Sigma (10^{-E_a \cdot 1000 / (4,574 T_i)})^* (t/t_p)}{(-E_a / 4,574)} \quad (9)$$

Siendo:

X_p : $1/TCM \cdot 10^3$

T_i : temperatura horaria

tp : número total de horas anuales.

t_i/tp : es la frecuencia horaria de cada una de las temperaturas

OBSERVACIONES SOBRE LAS ECUACIONES

En los modelos planteados se observa que los diferentes autores se basan en los mismos principios, pero difieren en el tratamiento de los datos.

La ecuación de Haynes se puede aplicar a periodos de tiempo diarios, semanales, y anuales; sin embargo, él toma los datos promedios mensuales, porque al mantener las condiciones de almacenamiento controladas, no se justifica utilizar los datos de temperatura diarias.

En el modelo propuesto por el grupo de Carstensen se toman tanto los valores promedios mensuales como los rangos de valores entre las temperaturas máximas y mínimas mensuales. Al trabajar con estos dos tipos de valores se obtienen resultados diferentes, siendo mayor el dato de TCM encontrado al usar los rangos.

Se puede decir que estos tres modelos dan lugar a cuatro métodos, tres de ellos son presentados por un suplemento de la USP: "Método A—toma todos los puntos medidos durante el período; el método B—toma el promedio aritmético de las

temperaturas mas altas y mas bajas del periodo (método recomendado por la USP, durante 52 semanas); y el método C—que toma todos los valores mas altos y mas bajos”.²² Sin embargo, este foro no contempla la propuesta de Terao et al, que utiliza la distribución de la frecuencia de todas las temperaturas registradas en un año, con lo que busca que la TCM calculada sea mas exacta.

Las ecuaciones muestran que la TCM depende de una constante: la energía de activación, y de una única variable: la temperatura. Entre más bajo sea el valor de la energía de activación empleada en el estudio, más bajo son los valores de TCM.

Inicialmente, Haynes encontró que los cambios en la E_a introducían pequeñas variaciones en la TCM, así para un rango entre 20 y 30 Kcal/mol habría una variación menor de 0.5°C en la TCM. No obstante, en los trabajos presentados por el grupo de Terao se observan resultados diferentes, al proponer que no debería hallarse un solo valor de TCM, sino un rango que depende de las diferentes E_a utilizadas. Terao et al. muestran en su artículo que ese rango es mayor cuanto mas amplia es la distribución de temperaturas, en cambio cuando la distribución de temperaturas tiende a un valor central, el rango de TCM es más cerrado.²³

Debido al carácter exponencial de la ecuación de TCM se deduce que las temperaturas mas altas pesan mas en el valor de la TCM que las temperaturas bajas.²⁴

De lo anterior se infieren las siguientes recomendaciones para obtener valores de TCM más confiables: La frecuencia de muestreo depende de la variabilidad de los datos de temperatura en el periodo estudiado, para diferencias mayores de 10 °C (diariamente) se deberían tomar más datos que si la diferencia fuera de 5°C (semanalmente).¹⁰

APLICACIONES EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y EN LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Teniendo en cuenta la definición de TCM, Wolfgang Grimm complementa la propuesta realizada por Futscher y Schumacher de dividir el planeta en cuatro zonas climáticas, armonizando los parámetros de temperatura y humedad relati-

va para cada zona (Véase tabla 1). De esta forma, cada país se incluye en una zona climática que define las condiciones para llevar a cabo los estudios de estabilidad de los productos farmacéuticos.^{26,27,28,29} Grimm acuñe el término de Temperatura Cinética Media (TCM o T_{mkt} , de sus siglas en inglés) que es equivalente a la T_V .

Tabla 1. Zonas Climáticas Internacionales para la realización de estudios de estabilidad natural³⁰

Zona Climática	Datos Calculados			Condiciones de almacenaje Derivados	
	Media aritmética	TCM	Media de la % HR	TCM mas un margen de seguridad	%HR mas margen de seguridad
I	20.0	20.0	42	21	45
II	21.6	22.0	52	25	60
III	26.4	27.9	35	30	35
IV	26.7	27.4	76	30	70

Grimm utiliza valores promedios mensuales calculados a partir de datos diarios registrados a las 7 AM y a las 2 PM, considerándolas como horas de temperaturas extremas, con las que halla la TCM. Además le suma a la TCM un margen de seguridad por encima del valor calculado para definir las condiciones de cada una de las cuatro zonas climáticas. Es de anotar, que este margen de seguridad es determinado en forma arbitraria para ajustar el resultado final a valores enteros. Posteriormente, observa que la mayor parte de la población en los USA, la CEE y Japón, viven en las zonas climáticas I y II, entonces deriva una única condición que las abarcara (25°C y 60% HR). Esta simplificación se hizo con el fin de disminuir costos de producción tomando en cuenta que en ésta región se comercializa el 85% de los medicamentos del mundo.^{31,32,33}

En este proceso de armonización juega un papel muy importante el aspecto económico, además de considerar a cada país en su totalidad dentro de una zona climática y no se tienen en cuenta las diferencias climáticas regionales dentro del mismo país, por ejemplo en USA el 6% de las ciudades están fuera de las zonas climáticas I y II.^{34,35,36}

Además de su aplicación en los estudios de estabilidad, la TCM se puede utilizar en el control del almacenamiento en farmacias, hospitales, clínicas, bodegas y en los canales de distribución. La TCM sirve en primer lugar para fijar las condiciones de almacenamiento que son establecidas por un ente regulatorio^{37,38}; en segundo lugar para

verificar el cumplimiento de estas condiciones, y tercero, para reevaluar el tiempo de vida útil del producto farmacéutico en caso que las condiciones de almacenamiento de dicho producto sean excedidas.^{39,40} De esta manera, la TCM es el mejor indicador para asegurar que las condiciones de almacenamiento no afectan la estabilidad de un producto.^{41,42}

La Temperatura de Ambiente Controlada (TAC) esta definida por la TCM, por ejemplo, en el caso de USA la TAC se fijó por la TCM de la ICH para la zona climática II, y es la que corresponde a 25°C.^{43,44}

La TAC permite desviaciones de algunos de los datos registrados dentro de límites establecidos. La forma de verificar que esta condición se cumpla es calculando la TCM nuevamente, la cual no puede exceder la TAC. Por lo tanto, ésta no se controla con la temperatura promedio sino con la TCM. La TCM no se debe aplicar para justificar condiciones de almacenamiento irregulares.²¹

Hay que tener en cuenta que el proceso anterior se aplica a productos que se almacenan a temperatura ambiente, mientras que no es aplicable a productos que se almacenan a temperaturas inferiores a ésta.

Recientemente se esta aplicando el cálculo de la TCM para verificar si se están cumpliendo las condiciones de almacenamiento de productos farmacéuticos durante el transporte, como por ejemplo en camiones de distribución, embarque marítimo y ambulancias.^{45,46,47,48,49,50}

CONCLUSIONES

La TCM establece las condiciones para la realización de estudios de estabilidad natural y el almacenamiento de medicamentos y productos afines con base en las condiciones climáticas predominantes del lugar donde se comercialice y distribuye el medicamento, en conjunto con los factores cinéticos de degradación propios.

El concepto de TCM es independiente del orden de la cinética que sigan las sustancias analizadas. Las temperaturas altas tienen mas peso en la fórmula debido a su carácter exponencial. También se observa que la TCM es mayor que la temperatura promedio y que la diferencia entre estas se hace mayor entre más grandes sean las diferencias entre los datos de temperatura.

El cálculo de la TCM permitió la división del planeta en cuatro zonas según las condiciones climáticas anuales prevalentes de cada región que establecen las condiciones de temperatura para realizar estudios de estabilidad. En la selección de las ciudades para la clasificación de las zonas climáticas se le dio mucha importancia al número de consumidores potenciales que las ciudades presentaban.

De manera específica, un estudio de estabilidad natural, no debe ser entendido como un procedimiento en el que se somete un producto a condiciones de almacenamiento sin ningún control, al contrario, es indispensable mantener todos los factores involucrados (especialmente la temperatura y la humedad relativa) en rangos muy bien definidos, (según la TCM correspondiente) ya que de no hacerse así, no permitiría correlacionar los resultados obtenidos en estas pruebas con otros resultados.

Además de establecer las condiciones de almacenamiento, la TCM es el parámetro mas apropiado para evaluar si estas condiciones se cumplen y dar seguridad en el almacenamiento de productos farmacéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Vázquez, N., Ruano Encimar, M., García López, A., Arenós Monzó, C., Larrubia, O., Jiménez Caballero, E. (1997) *Farm Hosp*; 21 (5): 283-288
2. Morales L, I., Fernández S, A, García S, G., y Alonso J, E. (2001) Nueva tecnología para la producción de jarabe de salbutamol. *Rev Cubana Farm.*; 35(1): 2-7.
3. Johansen R., Schafer N., Brown P. (1993) *Am J Emerg Med.* 11: 450-452
4. Decreto 677 abril de 1995. Minsalud, Colombia.
5. Ley Orgánica de Defensa del Consumidor, 116 de julio de 2000. Presidencia de la Republica del Ecuador.
6. World Health Organization, WHO. Annex 5. (1996) Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Technical Report Series. (Ed) World Health Organization. No. 863. pp1-36
7. Stability Testing on Active Substances and Finished Products. (1988) Directive 75/318/EEC. Part 2, section F of the Annex. pg 151.
8. Newton, D. (1999) *Pharmacoepial Forum.* The Role of Temperature in the Life of a Pharmaceutical Preparation. Subcommittee on Packaging, Storage, and Distribution. Vol. 25, No. 1. Jan.-Feb.
9. Organización Panamericana de la Salud. OPS (2002). *Perspectivas de Salud.*7 (2).
10. *Pharmacoepial Forum.* USP Subcommittee on Packaging, Storage, and Distribution. Survey to Provide Data for Proper Shipment and Distribution Conditions (1996);22(6):pp3268-3269.

11. Okeke CC, Barletta FP, Gray VA, et al. (1997) A Review of Storage Conditions for Compensial Dosage Forms. *Pharmacopoeial Forum*. 23(4):pp4565-4580.
12. Food and Drug Administration. FDA.(1998) Stability testing of Drug Substances and Drug Products, Guidance for Industry Draft.. (Ed) FDA. p 33.
13. The United States Pharmacopeia 26. National Formulary 21. (2002) USP26/NF21. 26 (Ed). U. S. Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD. G. Chapter <1151> pp1-8
14. Food and Drug Administration. FDA. (2003) Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products, Guidance for Industry Q1A(R2). (Ed) U.S. Department of Health and Human Services . pp. 1-25
15. Haynes, John. (1971) Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing. *J. Pharm. Sci.* 60 (6): 927-929.
16. Bakshi, M., Singh, B., Singh, A., Singh, S. (2001) The ICH guidance in practice: stress degradation studies on ornidazole and development of a validated stability-indicating assay. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 26 : 891- 897.
17. Some, I. T., Bogaerts, P., Hanus, R., Hanocq, M., Dubois, J. (1999) Incorporating batch effects in the estimation of drug stability parameters using an Arrhenius model. *Int. J. Pharm.* 184: pp165-172.
18. Cartensen, J.T., Ahmed, E.B., and Mohd, E. A. (1995) Storage Conditions in the Sudan Using the Kinetic Mean Temperature. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2 (6) : 731-738.
19. Kennon, L. (1964) Use of Models in determining Chemical Pharmaceutical Stability. *J. Pharm. Sci.* 53 (7) : 815-818.
20. Connors, K. A., Amidon G.L., Stella VJ. (1986) Chemical Stability of Pharmaceuticals. (Ed) John Wiley & Sons. Inc. New York. pp19 -20
21. Terao, M. Aoki, K., and Ueki et al. (1982) A proposed Method for the Prediction of stability based on actual Field Temperatures. *Chem. Pharm. Bulletin.* 30 (8) : 2971-2979.
22. Bailey, L.C., Medwick T. (1998) Considerations in the Calculation of Mean Kinetic Temperature. *Pharmacopoeial Forum.* 24 (4) : 6631- 6640.
23. Madden JF, O'Connor RE, Evans J. (1999) The range of medication storage temperatures in aeromedical emergency medical services. *Prehosp Emerg Care.* 3: 27-30.
24. Bailey, L.C. and Medwick T. (1993) Mean Kinetic Temperature - a concept for the storage of pharmaceuticals. *Pharmacopoeial Forum* 19 (5) :6163-6166.
25. Futscher, N., Schumacher P. (1972) Climatic zones of the Earth. *Pharm. Ind.* 34: 479-483.
26. Grimm, W. (1985) Storage Conditions for Stability testing. *Drugs Made in Germany* 28: 196-202.
27. Grimm W. (1986) Storage Conditions for Stability testing. *Drugs Made in Germany.* 29: 39-47.
28. Grimm, W. (1998) Storage Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (4): 313-325.
29. Grimm, W. (1993) Storage Conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for Drug products. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (20) : 2795-2830.
30. World Health Organization. WHO (2003) Annex 5. Stability Data Package for registration applications in climatic zones III and IV, Guidance for industry Q1F. (Ed) WHO .Technical Report Series, No. 863, 2003. pp 1-20
31. Grimm, W., Krummen K. (1993) Stability Testing in the EC, Japan and the USA. Scientific and Regulatory Requirements. (Ed) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart.
32. SIECA. Secretaria de integración Centroamericana. Boletín Ordinario. Año 5:30. Nov. 2003
33. Comisión de las Comunidades Europeas. Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente. Bruselas. Feb 2002
34. Carstensen, J.T., Rhodes C. T. (2000) Drugs Stability. Principles and Practices. (Ed) Marcel Dekker, INC. 3° ed. New York. p. 43
35. Ministerio Agricultura, Pesca y Alimentación. España. (1997) BOE 8 abril, núm. 84. pp 11049
36. Lethonen, M. (1996) Criteria in Environmental Labelling: a Comparative Analysis of Environmental Criteria in selected Eco-labelling Schemes. UNEP. Trade and Environment Series No. 13, Geneva
37. Pharmacopoeial forum. (1998) Highlights of the meeting of the subcommittee on packaging, storage, and distribution. 24: 6. Nov.-Dec.
38. Stability testing on active ingredients and finished products. (2000) Part 2, section F of the Annex to Directive 75/318/EEC. 3AQ16a .
39. Laboratorios ELPRO-BUCHS. (2002) Mean kinetic temperature and ageing. www.nordeclear.com/pdf/mkt-ageing.pdf
40. Cox James L. (2003) Applications of smart active labels in the pharmaceutical industries. http://www.sal-c.org/pdfs/sal_in_pharmaceutical.pdf
41. Taylor, J. (2001) Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. *Pharm. J.* 28 (267) : 128-131.
42. Porck, H. (2000) Rate of Paper Degradation the Predictive Value of Artificial Aging Tests. European Comisión on Preservation and Access, Amsterdam. Pg 40.
43. Kommanaboyina, B., Rhodes C.T. (1999) Trends in Stability Testing, with Emphasis in Stability during Distribution and Storage. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (7) : 857-868.
44. Coxtex Industries. (2002) Mean Kinetics temperature and the transport of pharmaceuticals. WWW.Coxtec.com/mnkinet.htm
45. Okeke C.C., Medwick T., Bailey L. C., "et al". (1999) Temperature and Humidity Conditions During Shipment in International Commerce. *Pharmacopoeial Forum.* 25 (2): 4683-4686.
46. Brown, L. H., Bailey, L. C., Medwick, T, "et al". (2003) Medication Storage Temperatures on U.S. Ambulances: A Prospective Multicenter Observational Study. *Pharmacopoeial Forum* 29 (2) : 2902.
47. Okeke C.C., Medwick T., Bailey L. C., "et al". (1997) Temperature fluctuations during mail order shipment of pharmaceutical articles using mean kinetic temperature approach. *Pharmacopoeial Forum.* 23 (3) : 4155
48. Taborsky J. (1999) Regulatory trends affecting packing, storage and distribution of temperature sensitive materials. Insulate shipping, containers. (Ed) VIP Conference. Baltimore pp. 5-9
49. Shott, M.J. Medicines storage. (1992) What about "worst-case" conditions?. *Pharm. J.* 267 (7173) : 676 -680.
50. Taylor, J . (2003) Storage temperature for medicines. *Pharm. J.* 271 (7266) : 322.

Fecha de Recibo: Marzo 29 de 2004

Fecha de Aceptación: Abril 20 de 2004